

THESIS

MUNICH

1964

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER ANTISTREPTOLYSIN UND ANTISTREPTOKINASE
BEI NIERENERKRANKUNGEN

Ottmar / Broda

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER ANTISTREPTOLYSIN UND ANTISTREPTOKINASE
BEI NIERENERKRANKUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ottmar Broda
aus Teschen

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. LANG
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.1966

MEINER LIEBEN MUTTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG	7
B. KLASSIFIZIERUNG DER STREPTOKOKKEN UND IHRER TOXINE	9
Ätiopathogenese der Glomerulonephritis	11
Übersicht über die Wirkungsweise der Streptokinase und Antistreptokinase	15
C. METHODEN	18
a) Bestimmung des Antistreptolysin-O-Titers	18
b) Bestimmung des Antistreptokinase-Titers	21
D. ERGEBNISSE	23
a) Normaltiter des Antistreptolysins und der Antistreptokinase	23
b) Eigene Untersuchungen	27
c) Ergebnisse aus den Krankenblättern	34
E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	40
F. ZUSAMMENFASSUNG	43
G. LITERATURVERZEICHNIS	45

A. EINLEITUNG

In der letzten Zeit wurde die Bedeutung der hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A für die verschiedenen Erkrankungen Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Nachdem beobachtet werden konnte, daß der Organismus nach Infektionen mit diesen Streptokokken Antikörper zu bilden vermag, versuchte man standardisierte Methoden für die quantitative Bestimmung dieser Antikörper zu finden. Erst durch die hochgereinigten Substanzen, wie z.B. die Streptokinase und das Streptolysin-O, wie sie uns heute zur Verfügung stehen, ist es möglich geworden, zuverlässige Antikörperbestimmungen durchzuführen.

Für den Nachweis von Antikörpern gegen das Streptolysin-O hat sich die Antistreptolysinreaktion vor allem wegen ihrer Überlegenheit bezüglich der Treffsicherheit in der Diagnosestellung, der Einfachheit ihrer Technik und ihrer Reproduzierbarkeit vor den anderen Antikörpernachweisverfahren eingebürgert und wird heute schlechthin als Streptokokkensuschreaktion angesprochen.

Auch bei verschiedenen Nierenerkrankungen sind die Verhältnisse zwischen den Streptotoxinen und den durch sie gebildeten Antikörpern studiert worden, da diese schon immer ätiologisch mit einer Streptokokkeninfektion in Zusammenhang gebracht wurden.

So finden wir in der klinischen Literatur, daß die Glomerulonephritis nach Infektionskrankheiten, nach Intoxikationen, sehr oft aber auch ohne nachweisbare Ursache entstehen kann. Als Bakterientoxine sollen in erster Linie die der Streptokokken in Frage kommen.

Diese Feststellung gab Anlaß zur Untersuchung der Frage, wie sich bei entzündlichen Nierenerkrankungen die Titer der Anti-Streptokokkentoxine, der Antistreptolysin-O- und der Antistreptokinase-Titer verhalten.

Die eigenen Untersuchungen über die Beziehung zwischen allen entzündlichen Nierenerkrankungen und dem Verhalten der Titerhöhe des Antistreptolysin-O und der Antistreptokinase, schließen sich an frühere Arbeiten an, in denen gezeigt werden konnte, daß ein erhöhter Titer, vor allem der des Antistreptolysins-O bei der Glomerulonephritis und Polyarthrits festgestellt werden konnte.

Inwieweit enge Beziehungen zwischen einer vorangegangenen Infektion mit Streptokokken und der entzündlichen Erkrankung der Niere bestehen, versuchten wir noch anamnestisch aus den Krankenblättern der letzten 4 Jahre herauszufinden.

Für diese Arbeit ergaben sich folgende einzelne Fragestellungen:

1. Welche Beziehungen zwischen dem Antistreptolysin-O-Titer und den entzündlichen Nierenerkrankungen sind vorhanden?
2. Welche Beziehungen zwischen dem Antistreptokinasetiter und den entzündlichen Nierenerkrankungen sind vorhanden?
3. Welche Rolle spielt dabei die vorherige Sensibilisierung durch eine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken?

Im Anschluß an die Zusammenstellung der einzelnen Fragen möchte ich hier noch auf die Arbeit des Herrn Rolf Meyer verweisen, der fast bei allen gleichen Patienten, die wir für unsere Arbeit zur Untersuchung hatten, die Beziehungen zwischen entzündlichen Nierenerkrankungen und dem Verhalten des Komplements festzustellen versuchte.

So sollen die einzelnen Komponenten des Komplements durch verschiedene pathogene Bakterien ganz verschieden beeinflusst werden können (23).

Diese Tatsache ungewöhnlicher Verminderung oder Vermehrung des Komplements in ihrer Gesamtheit oder im einzelnen, versuchte er vor allem neben entzündlich bedingten Nierenerkrankungen auch bei solchen nachzuweisen, die durch β -hämolytische Streptokokken bedingt waren.

Bevor wir auf die Versuche und ihre Methoden eingehen, ist es aber notwendig, Grundsätzliches über die Streptokokken und ihre Toxine zu bringen.

Die Frage, ob es tatsächlich wohlcharakterisierte, konstante Arten von Bakterien gibt, oder ob nur eine Art existiert, die unbegrenzt und vielseitig variabel ist, ist durch die epochemachende Entdeckung von Robert Koch beantwortet worden. Durch seine Arbeiten hat er die ätiologische Bedeutung einer Mikrobe für eine Infektionskrankheit experimentell erbracht.

Wie sehr unter den einzelnen Infektionserregern wieder zu differenzieren ist, zeigen uns bakteriologische Untersuchungen, daß z.B. die Streptokokken in biochemischer und vor allem in serologischer Beziehung, sowie hinsichtlich ihrer pathogenen Eigenschaften so erhebliche Unterschiede zeigen, daß sie unmöglich als Arteinheit angesehen werden können. Das so schwierige Problem der Differenzierung der Streptokokken beschäftigte eine Vielzahl von Autoren; ich denke da vor allem an Lancefield, Griffith u. a. Eine brauchbare Einteilung der Streptokokken in einzelne Gruppen und Typen ist nur mit Hilfe serologischer Methoden durchführbar.

Manche Streptokokken lösen die roten Blutkörperchen in Nährböden nur wenig und zwar unter Bildung des im Nährboden grünlich erscheinenden Methämoglobins. Man bezeichnet sie als α -hämolytische Streptokokken; andere lösen die roten Blutkörperchen vollständig, so daß der Nährboden unter und um die Kolonie durchsichtig wird; diese bezeichnet man als β -hämolytische Streptokokken. Eine dritte Gruppe läßt die roten Blutkörperchen im Nährboden unbeeinflusst, die man als nichthämolytische γ -Streptokokken bezeichnet. Frau Rebecca Lancefield begann mit der serologischen Einteilung der Streptokokken, wobei es ihr gelang, aus den β -hämolytischen ein Polysaccharid zu isolieren, die sog. C-Substanz, das alle β -hämolytischen Streptokokken enthalten.

Mit Hilfe der Präzipitationsreaktion (mit dem Antiserum eines Kaninchens, das vorher mit denselben Streptokokken immunisiert worden ist) stellte man zunächst 9 verschiedene Streptokokkengruppen auf, die mit A, B, C, D, E, F, G, H und K bezeichnet wurden (22). Später wurden dann noch die Gruppen L und N hinzugefügt. Die Gruppen entsprechen weitgehend dem verschiedenen Vorkommen der Streptokokken in der Natur bzw. bei bestimmten Erkrankungen von Mensch und Tieren.

Die meisten menschenpathogenen Streptokokken gehören in die Gruppe A der Lancefeldschen Einteilung und werden als "*Streptococcus pyogenes humanus*" (A) bezeichnet, der als Entzündungs- und Eitererreger bei Angina, Erysipel, Pueralfieber, Sepsis, Meningitis, Otitis, Scharlach u.a., weiter als Mischinfektionserreger, aber vielfach auch bei gesunden Menschen auf Rachen- und Nasenschleimhaut vorkommt, während die human C- und G-Streptokokken beim Menschen keine so bedeutende Rolle spielen. Die Gruppe A läßt sich nach den Untersuchungen von Griffith u. a. in mindestens 30 bis 40 verschiedene Typen serologisch einteilen.

Über die Giftbildung der Streptokokken sind wir noch sehr im Unklaren. In Bouillonkulturfiltraten verschiedener pathogener, besonders β -hämolytischer Streptokokkenstämme wurden giftige Stoffe, die Toxine, nachgewiesen, die teils auf Leukozyten und Erythrozyten zerstörend einwirken, teils Hautrötung hervorrufen und teils zur Zellnekrose führen (33).

Neben den Leibessubstanzen der Streptokokken, die nur wenig in ihre Umgebung austreten, werden die Toxine, die von den lebenden Keimen in die Umgebung abgegeben werden und von denen wir in unserer Arbeit nur die ersten zwei berücksichtigten, wie folgt eingeteilt (nach Schmitt):

1. Die Streptokinase, früher Fibrinolysin genannt, die das menschliche Fibrin zu lösen vermag und vor allem von A-Streptokokken, aber auch von einigen Stämmen der Gruppen B, C, F und G gebildet wird. Dabei sollen die Streptokinasen verschiedener A-Stämme in antigener Hinsicht sich gegenseitig unterscheiden.
2. Das Streptolysin als Hämolysin der Streptokokken, läßt sich in zwei Toxine differenzieren. Das Streptolysin S, das gegenüber Hitze und Säure empfindlich ist und nur beim Wachstum der Streptokokken-Gruppe A in Gegenwart von Serum oder Blut gebildet wird.

Das Streptolysin O, das gegenüber Hitze und Säure resistent ist, aber durch Sauerstoff inaktiviert wird. Diese Inaktivierung des Streptolysins O durch Oxydation ist reversibel und kann durch schwache Reduktionsmittel rückgängig gemacht werden, wie z.B. Cystein oder Natriumthioglykolat.

Im Gegensatz zum Streptolysin S wird Streptolysin O außer von A-Streptokokken auch von human C- und G-Streptokokken ohne Anwesenheit von Serum oder Blut gebildet. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Lysinen O und S besteht aber wohl darin, daß nur das O-Lysin ein Vollantigen ist und die Bildung von einem spezifischen Antikörper dem Anri-

O-Lysin anzuregen vermag, während die Erzeugung von Anti-Streptolysin S nur durch Immunisierung mit intakten Streptokokken gelingt.

3. Hyaluronidase, die vor allem von den Stämmen der A-Gruppen, aber auch von allen hämolytischen Streptokokken gebildet wird.
4. Scharlach-Toxin, das als echtes Toxin von den bisher genannten pathogenetisch bedeutungslosen Toxinen zu unterscheiden ist, wird von allen Streptokokken der A-Gruppe gebildet.
5. Streptokokken-Desoxyribonuclease (Streptodornase), die hauptsächlich von Streptokokken der A- und D-Gruppe gebildet wird.

Mit Ausnahme vom Scharlach-Toxin, das wir als echtes Toxin herausgestellt haben, kennen wir bei anderen auch tödlichen Streptokokkenkrankungen des Menschen keine Erscheinungen, die auf eine direkte Einwirkung der Streptokokktoxine zurückgeführt werden können. Der Hyaluronidase, der Streptokinase und dem Streptolysin sind eigentlich keine krankmachenden Wirkungen zuzusprechen (Schmitt).

Ätiopathogenese der Glomerulonephritis

Die Besonderheiten der Streptokokken und ihrer Toxine machen uns die spezifischen Eigenschaften der durch sie hervorgerufenen Erkrankungen verständlich. In der menschlichen Pathologie ist die diffuse Glomerulonephritis in der Regel eine Zweitkrankheit. Die ihr eigentümliche Abhängigkeit von vorausgegangenen Infektionen schon einige Wochen vor Ausbruch der Erkrankung, wie Angina, Erysipel, Scharlach, Nebenhöhleneiterung hat zu ihrer Charakterisierung als "postinfektiöse Nephritis" geführt.

Es drängte sich also die Vermutung auf, daß die Nierenerkrankung der Erst-erkrankung durch hämatogene Verschleppung der Streptokokktoxine erfolge, daß sie also eine echte, bakteriell bedingte, hämatogene Metastasierung bedeutet, da keine Mikroorganismen in der Niere während der akuten Phase der diffusen Glomerulonephritis nachzuweisen sind. Auch der Versuch, das Bild der diffusen Glomerulonephritis durch Infusion von Mikroorganismen, insbesondere von Streptokokken in die Blutbahn zu reproduzieren, ist fehlgeschlagen.

Für die Entstehung der diffusen Glomerulonephritis kam man zu der Vorstellung, daß nicht die Ausschüttung von Erregern in die Blutbahn das Entscheidende ist, sondern die von Erregerantigen und die dadurch ausgelöste Bildung von Antikörpern. So kam man zu der Auffassung, daß die menschliche Glomerulonephritis auf Grund einer Antigen-Antikörperreaktion zustande komme. Über den dabei mitspielenden allergischen Mechanismus sind wir noch sehr im Unklaren. Die Rolle der Streptokokken ist in der Entstehung der Krankheit unbestreitbar, doch läßt sich der zur Nierenentzündung führende immunbiologische Vorgang in mehrfacher Weise vorstellen (28).

Die allergische Hypothese, die Umstimmung des Organismus durch ein primär unschädliches Agens, das aber bei erneutem Kontakt Anlaß zu einer stürmischen Reaktion gibt, soll durch folgende Angaben unterstützt werden (Rajka).

1. Das zeitliche Intervall zwischen primären Streptokokkeninfektionen und dem Erscheinen der klinischen Symptome der akuten Glomerulonephritis.
2. Die Invasion der Streptokokken in die Niere ist nicht nachweisbar.
3. Das Mißverhältnis, das zwischen der Schwere der vorangegangenen Infektion und der Nephritis besteht.
4. Verminderung der Häufigkeit des Beginns mit zunehmendem Alter.
5. Seltenheit der Krankheit im Vergleich zur Häufigkeit der Streptokokkeninfektionen.
6. Nachweisbarkeit einer Streptokokkenallergie mittels Hautprobe.
7. Akute Exazerbationen chronischer Nephritis erfolgen mit Intervallen auf der Basis wiederholter Streptokokkeninfektionen.
8. Komplementschwund.
9. Verschiedene experimentelle Nephriden, deren allergischer Ursprung keinen Zweifel unterliegt.

Masugi versuchte den Mechanismus der Allergie und die Entstehung der menschlichen Erkrankung mit Tierversuchen zu erklären, indem er die Hypothese entwickelte, daß es doch möglich sein müsse, einen Organismus gegen Nierenge-

webe zu sensibilisieren und mit dem Serum des sensibilisierten Tieres beim gesunden Tier eine Schädigung der Niere auszulösen. Aber die experimentellen Versuchsanordnungen hier näher zu erläutern würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es soll nur versucht werden, den Mechanismus des Modellversuches auf die menschliche Niere bezogen kurz darzustellen, ohne weiter auf die Abwandlungen dieses Grundversuches mit seinen verschiedenen anderen Theorien näher einzugehen. So ist es Masugi gelungen, durch eine in der Niere ablaufende Antigen-Antikörper-Reaktion eine Nephritis zu erzeugen, die in der Symptomatologie und in ihren verschiedenen Verläufen der Glomerulonephritis des Menschen entspricht.

Bevor wir uns den Mechanismus schematisch vorstellen, müssen wir noch zwischen zwei Nephritiden unterscheiden, der

1. Intrainfektiösen Herdnephritis, die sich auf der Höhe einer Infektionskrankheit einstellt
2. Postinfektiösen Glomerulonephritis, die also nach der Infektion zum Ausbruch kommt.

Prinzipiell sind zwei Reaktionstypen möglich.

Bei der intrainfektiösen Nephritis wird das Vorliegen einer aktiven Anaphylaxie angenommen. Voraussetzung dieser anaphylaktischen Gewebsreaktion ist eine genügend lange Sensibilisierungszeit, die z.B. durch eine Angina, die nicht restlos abklingt, sondern sich zu einem Focus in den Tonsillen entwickelt, gegeben ist (Abb. 1). Dieser Focus führt zur hohen Antikörperbildung; während die Niere von der eigentlichen Antigeneinwirkung nicht betroffen wurde, beladet sich diese mit den gebildeten Antikörpern, die dann zellständig werden. Kommt nun das spezifische Antigen bei einer Neuinfektion wieder in die Blutbahn, so trifft dieses auf die gewebesgebundenen Antikörper und löst damit entzündliche Reaktion in jenen Glomerula aus, in denen sie haften (Abb. 2).

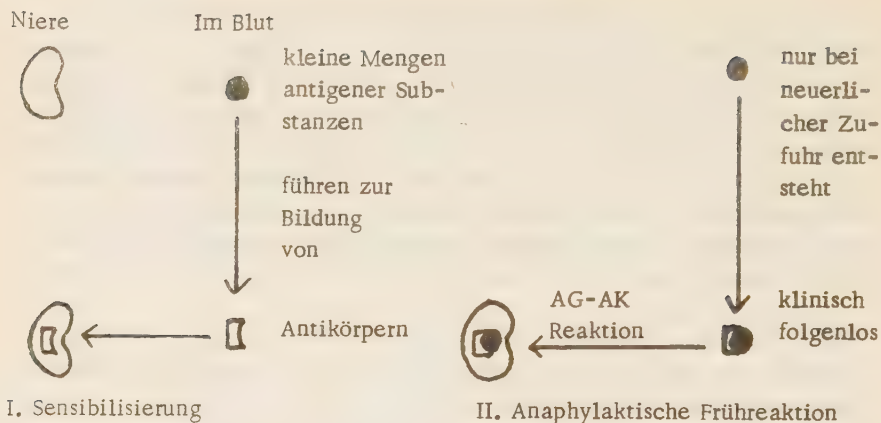


ABBILDUNG 1 und 2

Schematische Darstellung der immunbiologischen Vorgänge bei Nierenallergosen der Frühreaktionsform ohne "Latenz" (Rajka)

Die zweite Reaktionsmöglichkeit der Antigen-Antikörperreaktion, die für die postinfektiöse Nephritis verantwortlich zu machen ist, ist die der umgekehrten (inversen) Anaphylaxie (Abb. 3). So gelangen z. B. bei einer vorausgehenden Angina antigenere Streptokokkentoxine in das Blut und bleiben an den Kapillaren der Niere haften. Währenddessen werden spezifische Antikörper gebildet, die nach ihrer Abgabe in das Blut auch in die Nieren gelangen und dort im Sinne der Antigen-Antikörper-Reaktion reagieren.

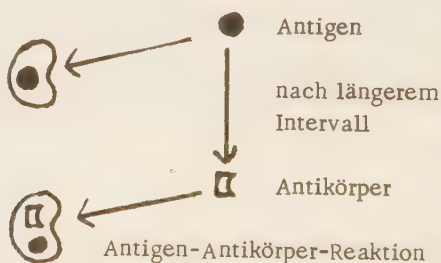


ABBILDUNG 3

Schematische Darstellung der inversen Anaphylaxie

Als zweites Toxin der Streptokokken, das uns noch neben dem Streptolysin beschäftigt, ist die Streptokinase, die das menschliche Fibrin zu lösen vermag und somit im eigentlichen Sinne der Blutgerinnung entgegentritt, zu erwähnen.

Im gesunden Organismus sollen Gerinnung und Fibrinolyse in einem dynamischen Gleichgewicht stehen (Abb. 4), wobei ein erhöhtes Gerinnungspotential auch eine verstärkte Fibrinolyse bewirken soll. Trotz entgegengesetzter Funktion ist der Mechanismus beider Systeme sehr ähnlich. Die beiden Fermente Thrombin und Plasmin liegen als inaktive Proenzyme im Blut vor und werden durch Kinasen bzw. Aktivatoren, die sowohl im Blut als auch im Gewebe vorkommen aktiviert, wodurch eine biologische Aktivität erst gewährleistet ist (16).

Gerinnung und Fibrinolyse

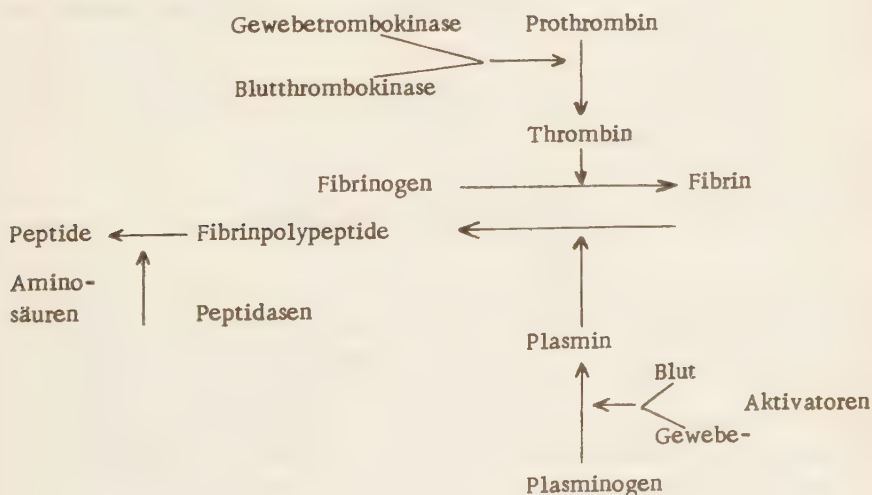


ABBILDUNG 4

Dynamisches Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse (Heimburger).

Für das Prothrombin sowie für das Plasminogen ist eine Vielzahl von Aktivierungsmöglichkeiten gefunden worden (Abb. 5). In neuerer Zeit sind wir darüber aufgeklärt worden, daß die Aktivatoren zum Teil erst aus inaktiven Vorstufen, den sogenannten Proaktivatoren entstehen. Durch eine Kinase wird der Proakti-

vator in den Aktivator umgewandelt. Die Streptokinase ist eine solche Kinase, die mit dem Proaktivator reagiert.

Aktivierung über den Proaktivator:

Direkte Aktivierung:

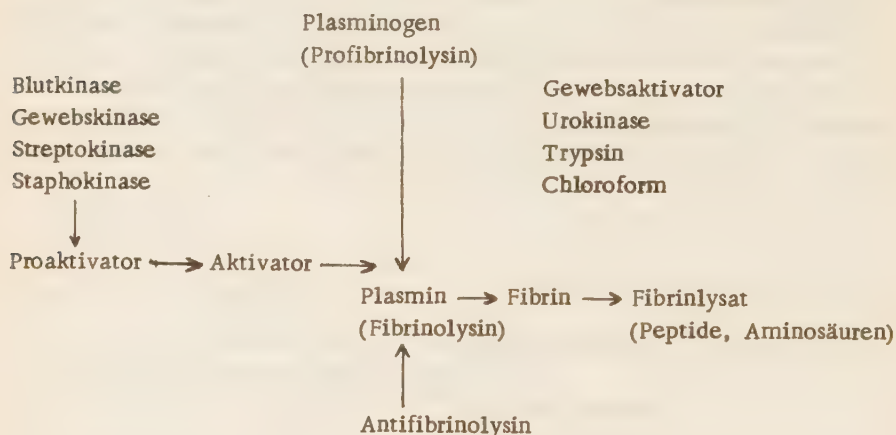


ABBILDUNG 5

Aktivierungsmöglichkeiten für das Plasminogen (Schwick)

Die Antistreptokinase ist als Antikörper anzusehen, der sich im Laufe einer Infektion mit Streptokokken bildet und im allgemeinen mit dem Antistreptolysin parallel geht. Sie ist in ihrer Wirkung der Fibrinolyse entgegengesetzt und versucht somit diese zu hemmen und das gestörte dynamische Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse wieder herzustellen. Auch bei den Inhibitoren der Fibrinolyse, den Antiaktivatoren, zu denen die Antistreptokinase gehört, müssen wir zwischen mehreren, wie aus Abb.6 ersichtlich ist, unterscheiden.

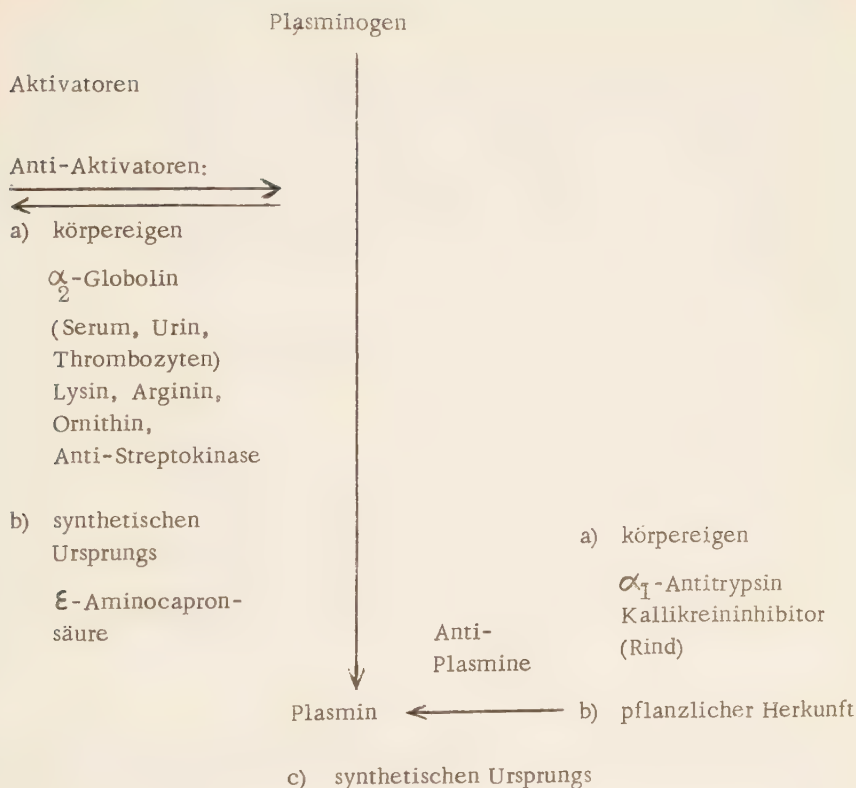


ABBILDUNG 6

Inhibitoren der Fibrinolyse (Heimbürger)

Diese Antikörper also, das Antistreptolysin und die Antistreptokinase, die nach Streptokokkeninfektionen im Körper gebildet werden, versuchten wir quantitativ bei einer Reihe von Patienten mit entzündlichen Nierenerkrankungen zu bestimmen.

Bevor aber auf die Ergebnisse eingegangen wird, sollen die Methoden, mit denen wir die Bestimmungen durchgeführt haben, näher beschrieben werden. Dabei sei gleich hier erwähnt, daß wir in regelmäßigen kurzen Abständen, Versuche mit dem Blut Gesunder und dem eigenen mitlaufen ließen, um Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren, die die Titer bei einer Reihe von gesunden Menschen bestimmt hatten, als Kontrollwerte für die Richtigkeit unserer Untersuchungen zu haben.

C. METHODEN

Bei der Bestimmung des Antistreptolysin-O-Titers im Patientenserum haben wir ausschließlich ein standardisiertes Streptolysin-O-Trockenpräparat der Behringwerke Marburg/Lahn angewendet.

Wir haben die von Scheiffarth und Legler in der deutschen Literatur beschriebene Technik auch bei unseren Versuchen mit nur geringfügigen Änderungen übernommen.

Reagenzien: 1. Phosphatpufferlösung pH 7,3 : 1,45 g KH_2PO_4
gelöst ad 7,60 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1 Liter
aqua desti- 4,80 g NaCl
lata

2. 2% Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung
3. Natriumthioglykolat-Lösung zur Vermeidung von Oxydation
4. Hochgereinigtes Streptolysin-O in Trockenform der Behringwerke
5. Serum vom Patienten

Das in Trockenform gelieferte Streptolysin-O wird als Vollantigen zur Entfaltung seiner Wirksamkeit durch Natriumglykolat (Reduktionsmittel) aktiviert.

Eine 2% Hammelblutkörperchensuspension in 0,85% NaCl-Lösung wurde als Indikator für die Hämolyse verwendet. Die Aktivität des Streptolysin-O wird für die jeweils verwendete Erythrozyten-Suspension in einem Vortest geprüft.

Haupttest

Einer Verdünnungsreihe inaktiviertem Patientenserum wird das aktivierte Streptolysin-O hinzugefügt (die doppelte Dosis, die im Vorversuch noch eine komplette Hämolyse ergab). Nach 25 Minuten Wasserbad von 37°C wird die Hammelblutkörperchensuspension hinzugegeben und nach weiteren 45 Minuten Wasserbad wird die Serumverdünnung bestimmt, bei der die wieder beginnende Hämolyse festzustellen ist.

Ist Antistreptolysin im Patientenserum vorhanden, so wird das Streptolysin gebunden und die Hämolyse bleibt bis zur höheren Serumverdünnung aus. Fehlt umgekehrt Antistreptolysin, so tritt rasch Hämolyse ein. Also hemmt das Patientenserum je nach der Höhe seines Antistreptolysin-Gehaltes das Eintreten der Hämolyse bis zu einem bestimmten Verdünnungsgrad. Derjenige Verdünnungsgrad, bei dem Hämolyse eintritt, ist als Titerhöhe anzusehen. Ebenso hemmt auch das Standardserum infolge seines Antistreptolysin-O-Gehaltes die Hämolyse jeweils bis zu einem bestimmten Verdünnungsgrad.

Bestimmung des Antistreptolysintiters

In der nachfolgenden Tabelle wird der festgestellte Hämolysegrad des Patientenserums dem des Standardserums zugeordnet und dadurch der Antistreptolysin-O-Titer direkt abgelesen.

Findet man z.B. beim Standardserum bei einer Verdünnung von 1 : 12,5 und bei einem Patientenserum bei der Verdünnung von 1 : 800 die wieder beginnende Hämolyse, so ergibt sich ein Antistreptolysin-O-Gehalt von 640 Antistreptolysin-O-Einheiten pro ml Serum.

Beginnende Hämolyse bei Patientenserum- verdünnung von	Antistreptolysin-O-Einheiten pro ml Patienten- serum		
	Beginnende Hämolyse bei Standardserumver- dünnung von		
	1 : 9,375	1 : 12,5	1 : 18,75
1 : 20	55	40	27
1 : 75	80	60	40
1 : 100	110	80	55
1 : 150	160	120	80
1 : 200	220	160	110
1 : 300	320	240	160
1 : 400	440	320	220
1 : 600	640	480	320
1 : 800	880	640	440
1 : 1200	1280	960	640
1 : 1600	1760	1280	880
1 : 2400	2560	1920	1280
1 : 3200	3520	2560	1760
1 : 4800	5120	3840	2560

Neben dieser Tabelle, die uns die Ablesung des Antistreptolysintiters sofort erlaubt, kann man diesen auch nach folgender Überlegung rechnerisch ermitteln.

Berechnung des Antistreptolysin-Titers

Die Verdünnung des Standardserums, bei der die Hämolyse wieder auftritt, entspricht immer dem Antistreptolysin-O-Gehalt von 10 Einheiten pro cm^3 . Dieselben Antistreptolysin-O-Einheiten entsprechen aber auch der gleichzeitigen Hämolyse in der Verdünnungsreihe des Patientenserums, also in unserem Beispiel der Verdünnung 1 : 800.

Da also in 1 ml Standard-Human-Antistreptolysinserum 10 IE vorliegen, also 10 IE/ml, sind bei Hämolyse bei z.B. einer Verdünnung von 1 : 12,5 (d.h. auf 1 ml = $1/12,5$ ml Standard-Human-Antistreptolysinserum) nur $10 \times 1/12,5 = 0,8$ IE vorhanden. Da diese Größe gerade die Hämolyse nicht mehr verhindern kann, entspricht sie der zu neutralisierenden Streptolysingröße. Tritt nun beim Patientenserum bei der gleichen Streptolysinzugabe wie vorher beim Standard-Human-Antistreptolysin-Serum Hämolyse bei einer Verdünnung von z.B. 1/800 ml ein, liegt auch hier 0,8 IE vor. Ein cm^3 des Patientenserums enthält somit

$$\frac{800 \times 10}{12,5} = 640 \text{ Antistreptolysin-O-Einheiten}$$

Fehlermöglichkeiten:

Cholesterin und Lipoproteide hemmen die Wirksamkeit von Streptolysin-O, so daß bei deren Vermehrung ein fälschlich höherer Antistreptolysintiter resultiert, was bei gewissen Krankheitsbildern (Nephrose, Hypothyreose, Diabetes, Arteriosklerose) beachtet werden muß. Der genaue Antistreptolysinwert kann dann allenfalls nach Absorption der Lipoproteide ermittelt werden.

Ebenso wie bei der Antistreptolysinbestimmung arbeiteten wir bei der Bestimmung des Antistreptokinasetiters ausschließlich mit den Trockenpräparaten der Behringwerke Marburg/Lahn und haben uns an die von ihnen beschriebene Methode gehalten.

Technik der Bestimmung

Reagenzien: 1. Streptase für diagnostische Zwecke
Pro Flaschen 5000 Einheiten

2. Test-Thrombin
Ampulle mit 60 Einheiten

3. Blut des Patienten, das 9: 1 verdünnt mit Natriumcitrat
abgenommen werden muß (d.h. 1 Teil 3,8 Natriumcitrat
+ 9 Teile Blut)

Der Inhalt einer Abfüllung mit Streptase mit 5000 Einheiten wird in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst = 1000 Einheiten/ml und von dieser Stammlösung ausgehend, werden die weiteren Verdünnungen in 8 Reagenzgläser angelegt.

Aufstellen der Verdünnungsreihe:

Streptase	1	0,75	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05 ml
Stammlösung								
+ physiol. Na- Cl-Lösung	-	0,25	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95 ml
Einheiten/ml	1000	750	500	400	300	200	100	50

Der Inhalt einer Ampulle Test-Thrombin mit 60 Einheiten wird in 6 ml destilliertem Wasser gelöst = 10 Einheiten/ml.

In 8 Reagenzgläser werden je 0,8 ml Citratblut gegeben, die man 3 Minuten in ein Wasserbad von 37°C stellt.

In jedes der 8 mit 0,8 Citratblut gefüllten Röhrchen gibt man 0,1 ml verschiedener Streptokinaselösung dazu. Durch sofortige Zugabe von 0,1 ml Test-Thrombin wird das Blut zu Gerinnung gebracht.

Die 8 Reagenzgläser werden 10 Minuten lang in ein Wasserbad von 37°C gestellt.

Es wird die Streptokinasemenge bestimmt, die imstande ist, das Gerinnsel eines Röhrchens innerhalb der 10 Minuten zu lösen.

Ermittlung des Antistreptokinasetiters

Die Streptokinase ist also bis zu einer bestimmten Verdünnung fähig das Gerinnsel innerhalb von 10 Minuten zu lösen, während die Antistreptokinase im Patientenblut die Fibrinolyse verhindern will. Je mehr Antistreptokinase also im Patientenblut gebildet wurde, eine umso größere Dosis von Streptokinaseeinheiten ist notwendig, um das Blutgerinnsel innerhalb von 10 Minuten zu lösen.

Als Antistreptokinaseeinheit wird diejenige Antikörpermenge bezeichnet, die eine Streptokinaseeinheit soweit hemmt, daß die Aktivierung eine für die Lyse eines Standardkoagulums ausreichende Plasminogenmenge ausbleibt (Schmitt).

Tritt also die Auflösung des Blutgerinnsels erst bei einer Verdünnung von 200 Streptokinaseeinheiten/ml ein, so haben wir im Patientenserum einen Antistreptokinasetiter von 200 Einheiten.

D. ERGEBNISSE

Die Frage, welcher Antistreptolysintiter beim Gesunden als Normaltiter angesprochen werden kann, ist von großer Bedeutung. Sowohl für die Antikörper des Streptolysins als auch für die der Streptokinase gibt es einen Normaltiter, der auch beim Gesunden nachweisbar ist und wohl auf frühere, vielleicht schon in der Kindheit durchgemachte Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken zurückzuführen ist. Der Normaltiter ist aber individuell von der Organbereitschaft, Antikörper zu bilden, stark abhängig und läßt sich sowohl durch endogene als auch exogene Faktoren im Sinne einer Erniedrigung oder meist Erhöhung beeinflussen. Vor allem Seifert konnte zeigen, daß die Höhe des Normaltiters von der geographischen Breitenlage, vom Lebensalter, vom Geschlecht und nicht zuletzt vom Hämolyse- und Lipidgehalt des Serums mitbestimmt wird.

Nach Rantz und Mitarbeitern, Christ und Oker-Blom sind die Titer bei Personen über 50 Jahren niedriger als bei jüngereren.

Auf Grund der Untersuchungen einiger Autoren über die Durchschnittstiters bei Gesunden bzw. bei Kranken, in deren Genese nach klinischem Befund und Anamnese β -hämolytische Streptokokken wahrscheinlich keine Rolle spielten, haben wir für die Antistreptolysin-O-Reaktion Werte über 320 Einheiten als pathologisch angesehen.

In der folgenden Zusammenstellung bringen wir einige Autoren mit ihren Ergebnissen der Untersuchungen über den normalen Durchschnittstiter, bzw. den Titer, dessen Höhe sie noch nicht als pathologisch bewerten.

Gotsch	Normaltiter	bis 200	
Christ	Mittelwert	155 E	Patholog. ab 320 E
Hartl			Patholog. ab 320 E
Legler			Patholog. ab 200 E
Köhler	Werte bis 200 E bzw.	bis 250 E	normal je nach der geographischen Breite; 200 für südliches Sachsen
		250 für Rostock	
Schultze, Schwick, Vasters			
	Mittelwert	155 E	
	Titer zwischen	40 - 450 E	

Auch Gesunde können einen Titer über den Normalwert aufweisen, der als unspezifische Antistreptolysintitererhöhung dann anzusprechen ist, wenn Streptokokken an dem krankhaften Geschehen ursächlich in keiner Weise mitbeteiligt sind und auch nicht als Nebenfunde auftreten

So fanden Oker-Blom in 13 %- 21 % Werte über 200 E,
 Schøne-Steen 95 % unter 200 E
 Legler findet bei 16 %- 22,4 % Werte über 200 E bei gesunden Personen
 Schultze bei 22,4 %
 Lagercrantz bei 16 %
 Christ bei 17,2 %

Nach übereinstimmenden Erfahrungen mit den hier aufgeführten Autoren, darf mit einem erhöhten Antistreptolysintiter bereits rund in 20% aller klinisch Gesunden gerechnet werden. Dieses prozentual beträchtlich hohe Vorkommen pathologischer Werte bei gesunden Personen beruht wohl weniger auf methodischen Voraussetzungen, sondern ist durch eine unbekannte Ursache verursacht, die zu unspezifischen Titererhöhungen führt. Somit wird auch bei allen Erkrankungen bakterieller Genese ein ähnlich hoher Prozentsatz von Titererhöhungen zu erwarten sein.

Wir haben mit dem eigenem Blut und dem Blut gesunder Personen als Kontrollblut für die laufenden Versuche nur einmal einen höheren Antistreptolysin-O Titer als 220 E bekommen.

Normaltiter der Antistreptokinase

Gegen die Streptokinase als körperfremdes Produkt β -hämolytischer Streptokokken verfügt der Organismus über keine nennenswerten natürlichen Inhibitoren. Dagegen muß zumindest für das Gros der Erwachsenen mit Immunantikörpern gegen das Antigen Streptokinase aus früheren Kontakten mit Streptokokken zu rechnen sein. Auch hier darf die Beeinflußbarkeit der Titerhöhe durch die Reaktionsbereitschaft des streptokokken-tragenden Organismus nicht vergessen werden. Von den vielen Autoren, die bei Gesunden Untersuchungen über den Normaltiter machten, sein hier vor allem Christ sowie Gross und Hartl erwähnt.

Christ findet bei 174 Personen im Mittelwert 53,4 Antistreptokinaseeinheiten in 1,0 ccm Serum und hat einen Wert bis zu 256 Einheiten als Normaltiter bewertet. Gross und Hartl haben bei 257 Probanden einen Mittelwert von 120 Antistreptokinaseeinheiten errechnet und einen Titer ab 320 Einheiten als pathologisch angesehen.

Für die Bewertung unserer Untersuchungen haben wir einen Antistreptokinasetiter über 300 Einheiten als pathologisch angesehen.

Mit den oben angeführten Methoden haben wir in einem Zeitraum von etwa 12 Monaten 111 mal den Antistreptolysin-O Titer im Serum von insgesamt 54 vorwiegend entzündlich nierenerkrankten Patienten untersucht. Bei 2 der gleichen Patienten haben wir auch den Antistreptokinasetiter in parallel laufenden Versuchen 77 mal bestimmt.

Weiter haben wir aus den Krankenblättern von 134 Patienten, die auch vorwiegend an entzündlichen Nierenerkrankungen litten und bei denen mindestens einmal der Antistreptolysintiter bestimmt wurde einen Schluß zu ziehen versucht, ob zwischen früheren Infektionskrankheiten, insbesondere die auf Streptokokken zurückzuführen sind, anderen lokalen Herden z.B. Zahngranulomen, Tonsillitis und Erkrankungen der Nebenhöhlen und der Nephritis als Nachkrankheit direkte Beziehungen abzuleiten sind.

Es sei gleich hier erwähnt, daß wir zu den Patienten keinen direkten Kontakt hatten und somit die gefundenen Werte nicht mit dem gesundheitlichen Befinden des Kranken in Beziehungen setzen konnten. Bei mehreren Untersuchungen eines Patienten, dessen Werte sich teils im pathologischen, teils im normalen Bereich bewegten, konnten wir nicht feststellen, ob der erhöhte Titer mit einem schweren Krankheitsbild einhergeht und umgekehrt, wie es Widermann und Reinhard glauben. Ebenso könnten, genaues Arbeiten vorausgesetzt, bei Wiederholungsuntersuchungen trotz gleich gebliebener Immunitätslage des Patienten Differenzen im Antistreptolysin- und Antistreptokinasetiter auftreten, für die Veränderungen des Untersuchungsmaterials verantwortlich zu machen sind.

Unser Interesse galt in erster Linie den entzündlichen Nierenerkrankungen, vor allem der akuten und der chronischen Form der Glomerulonephritis und Pyelonephritis.

Schwierigkeiten in der sofortigen Diagnosestellung nach Einlieferung des Patienten brachten es mit sich, daß wir neben den entzündlichen Nierenerkrankten auch eine Reihe von anderen nicht auf der Basis der Entzündung nierenerkrankten Patienten zu unseren Untersuchungen hatten und auch diese alle in unsere Auswertung miteinbezogen.

In Anlehnung an die von Hegglin aufgestellte Einteilung der Nierenerkrankungen haben wir unsere Einteilung wie folgt aufgestellt.

A) Essentieller Hypertonus

- B₁
- a) Akute Glomerulonephritis
 - b) subakute Glomerulonephritis
 - c) chronische Glomerulonephritis

- B₂ a) Nierenamyloidose
 b) Nephrotisches Syndrom
 c) Schwangerschaftstoxikose
- B₃ Diabetische Glomerulosklerose, Kimmelstiel-Wilson
- C) a) akute Pyelonephritis
 b) chronische Pyelonephritis
- D) a) akute Niereninsuffizienz
 b) chronische Niereninsuffizienz
- E) a) Nierenhypoplasie
 b) Doppeltes Nierenbeckenkelchsystem
 c) Cystitis
 d) Nephrolithiasis

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse müssen wir zweckmäßig zwischen "mäßig erhöhten Titern" unterscheiden, die bis zu 2 Verdünnungsstufen über die obere Grenze der Norm hinausgehen, und den "stark erhöhten Titern", die mehr als zwei Stufen oberhalb der Norm lagen.

Von 100 - 320 Einheiten	als "nicht erhöht"
von 320 - 660 Einheiten	als "mäßig erhöht"
über 660 - Einheiten	als "stark erhöht"

Da wir wiederholt feststellten, daß der Titer im Verlaufe von mehreren Untersuchungen beim gleichen Patienten oft anstieg, d. h. vom normalen in den mäßig bis stark erhöhten Bereich stieg und ebensooft umgekehrt, andererseits die Titer eines Patienten mehrmals erstaunlich konstant erhöht bzw. niedrig waren, versuchten wir in der folgenden Tabelle I eine Übersicht zu bringen, bei wievielen Patienten nur normale, nur erhöhte (mäßig und stark) und bei wievielen teils normale und teils erhöhte Titer gefunden wurden. In der ersten Spalte sind die Diagnosen aufgeführt, in der zweiten die Anzahl der unter der entsprechenden Diagnose untersuchten Patienten, während in der dritten, vierten und fünften Spalte die Anzahl der Patienten angeführt ist, bei denen nur normale, nur erhöhte oder teils normale und teils erhöhte Titer gefunden wurden.

Die Blutseren für unsere Untersuchungen wurden entsprechend ihrer Reihenfolge, wie wir sie erhielten, numeriert. Ein "S" mit seiner zugehörigen Zahl hilft somit bei späteren eventuellen nachträglichen Informationen nur ein leichteres Nachlesen in den Versuchsunterlagen.

	Ergebnisse aus den eigenen Untersuchungen						Ergebnisse aus den Krankenblättern					
	ASL			ASK			ASL					
	Zahl d. f.	Norm. Titer	m. u. st. erh. T.	ts. n. ts. erh.	Zahl d. f.	norm. Titer	m. u. st. erh. T.	ts. n. ts. erh.	Zahl d. f.	norm. Titer	m. u. st. erh. T.	ts. n. ts. erh.
Essentieller Hypernismus	1	-	1	-	1	-	1	-	6	5	1	-
akute Glomerulonephritis	5	1	3	1	3	1	2	-	12	2	9	1
subak. Glomerulonephritis	1	-	1	-	1	1	-	-	4	3	1	-
chron. Glomerulonephritis	16	9	5	2	15	12	3	-	65	43	20	2
Nierenamyloidose	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Nephrotisches Syndrom	2	2	-	-	2	2	-	-	4	2	2	-
Schwangerschaftstoxikose	3	2	1	-	3	2	1	-	4	2	2	-
Diabet. Glomerulosklerose	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Kimmelstiel-Wilson	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
akute Pyelonephritis	1	-	1	-	-	-	-	-	4	3	1	-
chron. Pyelonephritis	13	5	2	5	13	9	3	1	21	17	3	1
akute Niereninsuffizienz	4	1	-	3	4	3	1	-	5	3	2	-
chronische Niereninsuffizienz	3	2	1	-	2	2	-	-	1	-	1	-
Nierenhypoplasie	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-
doppeltes Nieren- beckenkelchsystem	1	1	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-
Cystitis	1	1	-	-	1	1	-	-	4	4	-	-
Nephrolithiasis	1	1	-	-	1	1	-	-	3	3	-	-

Abkürzungen: Zahl d. f. = Zahl der Fälle, m. u. st. erh. T. = mäßig und stark erhöhter Titer, ts. n. = teilweise normal, ts. = teils erhöht, norm. Titer = normaler Titer

TABELLE I

In der Tabelle wird übersichtlich nochmals dargestellt, wie sich bei den einzelnen Patienten der Antistreptolysin-Titer und der Antistreptokinase-Titer im Vergleich hielt.

Für diese Tabelle aus den eigenen Untersuchungen konnten nur die Seren herangezogen werden, bei denen sowohl der Antistreptolysin-Titer als auch der Antistreptokinase-Titer bestimmt werden konnte.

Diagnose	Zahl der Pat.	ASL allein erh. > 300 E		ASK allein erh. > 300 E		ASL + ASK konk. erh.		ASL + ASK konk. n. erh.	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Ak. u. subak. Glomerulonephritis	4	1	-	1	-	1	-	1	-
chron. Glomerulonephritis	15	6	40	-	-	3	20	6	40
Pyelonephritis	13	4	30,8	-	-	4	30,8	5	38,4

Abkürzungen: erh. = erhöht
n. erh. = nicht erhöht
konk. = konkordant
subak. = subakut
ak. = akute
Pat. = Patienten

Essentieller Hypertonus

Ein Patient zeigte unter dieser Diagnose sowohl in der Antistreptolysin-Reaktion als auch in der Antistreptokinase-Reaktion einen mäßig erhöhten Titer (S 38). Chronisch vereiterte Mandeln können wahrscheinlich durch die dauernde Ausschüttung von Toxinen β -hämolytischer Streptokokken für die erhöhten Titer verantwortlich gemacht werden.

Akute Glomerulonephritis

Von den insgesamt 5 akuten Glomerulonephritiden haben wir 14 Antistreptolysinbestimmungen gemacht. In drei Fällen (S 30, 48, 51) hatten wir stark erhöhte Titer, während wir bei S 36 von 3 Antistreptolysinuntersuchungen nur einmal einen schwach erhöhten Titer bestimmen konnten. Der 5. Fall (S 13) ist als Ausnahme zu betrachten, da es sich um eine bereits in der Ausheilungsphase befindene Glomerulonephritis gehandelt hat (Antistreptolysintiter 220, Antistreptokinasetiter 200).

Bei allen 5 Patienten war der Glomerulonephritis eine Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken vorangegangen, es waren 3 mal Anginen, Otitis media, Fieber, vereiterte Nasen- und Nebenhöhlen.

Bei 3 der Patienten machten wir insgesamt 5 Antistreptokinasebestimmungen. Bei der ausheilenden akuten Glomerulonephritis war der Titer nicht erhöht (S 13), dagegen bei den Seren der 2 anderen Patienten nur mäßig (S 36, 51).

Subakute Glomerulonephritis

Ein Patient mit einer subakuten Glomerulonephritis (S 28), bei dem eine vorangegangene Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken anamnestisch sicher war, zeigte nur in einer Reaktion, nämlich der Antistreptolysin-Reaktion einen pathologisch erhöhten Titer. Der Antistreptokinase-Titer war nicht erhöht.

Chronische Glomerulonephritis

Bei der chronischen Glomerulonephritis haben wir 30 Antistreptolysinuntersuchungen an 16 Patienten bzw. 23 Antistreptokinaseuntersuchungen an 15 Patienten durchgeführt. Bei 5 Patienten waren die Antistreptolysin-Titer stark (S 18, 25, 61) bzw. mäßig (S 40, 62) erhöht.

Bei 2 Patienten schwankten sie teils im normalen, teils im schwach erhöhten Bereich, während wir bei 9 Patienten überhaupt keine erhöhten Titer feststellen konnten. Bei 12 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis war der Antistreptokinase-Titer nicht erhöht. In 3 Fällen (S 25, 40, 61) war er nur mäßig erhöht.

Bei 4 Patienten (S 1, 16, 47, 62) waren keine β -hämolytischen Streptokokkeninfektionen nachzuweisen, wobei in 2 Fällen auch keine erhöhten Antistreptolysin- und Antistreptokinase-Titer vorhanden waren (S 16, 47). Neben Angina und Scharlach waren es noch häufig Erkältungskrankheiten, Otitis media, Fieber und Abszessbildungen, die für eine vorangegangene Infektion der Patienten mit erhöhten Titern verantwortlich zu machen sind.

Besonders bei den Patienten mit stark erhöhten Antistreptolysin-Titern waren anamnestisch chronisch vereiterte Mandeln (S 18), häufige Erkältungen (S 25) und öfters akute Anginen (S 61) nachzuweisen.

Bei der Nierenamyloidose (S 44), beim nephrotischen Syndrom (S 3, 55), bei der diabetischen Glomerulosklerose (S 56) im Sinne eines Kimmelstiel-Wilson, beim doppelten Nierenbeckenkelchsystem (S 45), Cystitis (S 42) und Nephrolithiasis (S 34) haben wir erwartungsgemäß in beiden Reaktionen keinen erhöhten Titer bekommen, da es sich ja bei diesen Krankheiten nicht um solche handelt, die ätiologisch in Zusammenhang mit β -hämolytischen Streptokokken gebracht werden können.

Unter diesen Diagnosen sind von uns 7 Patienten untersucht worden, wobei bei 5 Patienten Infektionskrankheiten, die auf β -hämolytische Streptokokken zurückzuführen sind, anamnestisch gesichert waren.

Schwangerschaftstoxikose

Bei drei Patientinnen mit Schwangerschaftstoxikose (S 11, 14, 50) haben wir 5 Antistreptolysin-O-Titer-Bestimmungen und 4 Antistreptokinase-Titer-Bestimmungen durchgeführt.

Ganz eindeutig zeigte sich der Fall K.K. (S 11), der in keiner Reaktion einen erhöhten Titer brachte und anamnestisch keine β -hämolytische Streptokokken bedingte Infektion nachweisbar war.

Nicht ganz so klare Verhältnisse hatten wir bei den folgenden zwei Patientinnen: Während bei M.H. (S 14) der Antistreptolysin-O-Titer mit 110 Einheiten normal war, erhielten wir für den Antistreptokinase-Titer den hohen pathologischen Wert von 800 Einheiten. Eine Angina war als Infektionskrankheit vorangegangen. Umgekehrt war das Ergebnis bei W. A. (S 50), bei der wir 2 mal

einen pathologisch stark erhöhten Titer von 640 bzw. 1280 Einheiten für die Antistreptolysin-O-Reaktion erhielten, während die Antistreptokinase-Reaktion mit 100 Einheiten normal verlief. Angina, Grippe und öfters Halsentzündungen können Ursache der so hohen Antistreptolysinwerte sein (S 50). Daß der Antistreptokinasetiter normal bleibt trotz erhöhtem Antistreptolysintiter kann zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß einige Stämme der β -hämolytischen Streptokokken nicht so deutlich Streptokinase wie Streptolysin produzieren.

Akute Pyelonephritis

Bei der akuten Pyelonephritis konnten wir nur einen Patienten mit einem Antistreptolysin-Titer von 320 werten; eine parallele Antistreptokinasetiterbestimmung konnten wir nicht durchführen.

Chronische Pyelonephritis

34 Antistreptolysin-O-Bestimmungen und 26 Antistreptokinase-Bestimmungen haben wir an 13 Patienten mit chronischer Pyelonephritis durchgeführt. Bei 5 Patienten (S 2, 6, 12, 19, 35) hatten wir von 10 Antistreptolysin-Bestimmungen keinen erhöhten Titer erhalten. Ebenfalls bei 5 Patienten (S 8, 10, 20, 33, 37) hatten wir von insgesamt 16 Antistreptolysin-Bestimmungen 9 mal einen nicht erhöhten und 7 mal einen pathologisch erhöhten Titer bekommen, von denen wieder nur ein Titer stark erhöht war. Bei 3 Patienten (S 4, 22, 49) fanden wir von 8 Antistreptolysin-Bestimmungen 7 mal mäßig erhöhte und einmal einen starkerhöhten Titer.

Bei 9 Patienten waren sämtliche Antistreptokinase-Bestimmungen nicht erhöht. Zu diesen gehören auch die 5 Patienten, bei denen schon die Antistreptolysin-Titer nicht erhöht gefunden wurden. In 3 Fällen (S 35, 39, 49) hatten wir erhöhte Antistreptokinase-Titer festgestellt und in einem Fall (S 10) schwankte der Antistreptokinase-Titer teils im normalen, teils im mäßig erhöhten Bereich.

Wenn wir bedenken, daß bei 13 Patienten, bei denen wir die Antistreptolysin-O-Bestimmung durchgeführt haben, nur in 5 Fällen keine erhöhten Titer auftauchten, so mag dieses Ergebnis vorerst etwas enttäuschend scheinen, da doch die Pyelonephritis in ihrer Ätiopathogenese nicht auf Streptokokkenstreuungen zurückzuführen ist. Vielleicht sind aber unsere Ergebnisse auf Grund der anamnестischen Zusammenfassung eher zu verstehen.

Die hier kurz tabellarisch wiedergegeben wird. Die Tabelle soll zeigen, daß vor allem die Patienten mit erhöhten Titern häufig streptokokkenbedingte Krankheiten durchgemacht haben bzw. durchmachen.

Name	ASL	ASK	Anamnese
H.E. S2	160, 160	300	-. -
S.J. S4	440, 640	300, 100	Tonsillitis mit Absz., Scharlach
L.M. S6	220	100	-. -
W.R. S8	480, 80, 80, 110, 110	300, 200, 100, 200, 200	häufig Angina
A.M. S10	640, 110, 640, 640	300, 400	häufig Angina
R.M. S12	220, 160	100, 100	-. -
Sch.T. S19	160, 220, 220	200, 200, 200	-. -
J.E. S20	640, 160, 320	200, 100, 50, 200	häufig Angina
E.A. S22	640, 440, 1280, 440	200	linke Niere vereitert, häufig Angina
H.Ch. S33	320, 640	100	Fieber, Tonsillitis
E.R. S35	320, 320	400	Otitis media häufig Angina
E.E. S37	960, 320	-	Scharlach, Zahnwurzel- eiterung
Sch. S49	640, 640	400	häufig Angina Abszess vereitert an Wange zur Mundhöhle

Akutes Nierenversagen

Beim akuten Nierenversagen teils mit bekannter Ursache, so z.B. bei Fall S 5 auf allergisch toxischer Nephropathie, bei Fall S 29 nach vermutlich artifiziellem Abort und bei Fall S 31 nach artifiziellem Abort hatten wir von 4 Patienten (S 5, 29, 31, 59) 12 Antistreptolysin-O-Bestimmungen gemacht. Bei einem Patienten (S 29) war der Titer in beiden Reaktionen normal, während er 3 mal bei 12 Antistreptolysin-Bestimmungen (S 5, 31, 59) teils nicht erhöht und teils mäßig erhöht gefunden wurde. Nur einmal (S 31) erhielten wir einen stark erhöhten Antistreptokinase-Titer von 600 Einheiten, während wir bei den anderen Patienten keinen erhöhten Titer feststellten. Bei 2 Patienten (S 5, 59), deren Antistreptolysin-Titer teils mäßig erhöht, teils normal waren, konnte in der Vorgeschichte eine Infektion, die auf β -hämolytische Streptokokken zurückzuführen ist, nachgewiesen werden, während bei den anderen 2 anamnestisch kein Anhaltspunkt für eine vorausgegangene Infektion vorhanden war und sich nur einmal (S 31) ein erhöhter Titer zeigte.

Chronisches Nierenversagen

Wir untersuchten 3 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Davon war der 1. Fall aus unbekannter Ursache (S 53), der 2. nach Nephrotektomie wegen Uteruscarcinom bei Patient S 57 und der 3. (S 60) auf Grund beiderseitiger Schrumpfniere. Nur bei einem Patienten (S 53) hatten wir einmal einen mäßig und einen stark erhöhten Titer bestimmt. Bei diesem Patienten konnte keine Antistreptokinasereaktion durchgeführt werden; die Erhöhung ist auf die dauernden hämolytischen Streptokokkengifte zurückzuführen, die von einem durch eine Kugel vereiterten Arm aus dem Krieg bedingt ist.

Bei den 2 weiteren Patienten war der Antistreptolysin-Titer und der Antistreptokinase-Titer in beiden Reaktionen normal (S 57, 60).

Neben diesen Ergebnissen, die wir aus eigenen Untersuchungen bekommen haben, zeigt Tabelle I auch eine Zusammenfassung der Befunde, die aus den Krankenblättern der letzten 3-4 Jahre entnommen wurden. Es kamen nur die Patienten für die Zusammenstellung in Betracht, von deren Serum im Verlaufe ihrer Erkrankung mindestens einmal der Antistreptolysin-O-Titer bestimmt wurde. Die Antistreptokinase ist in der Klinik zur Klärung der serologischen Diagnostik nicht herangezogen worden und kann also bei der Auswertung nicht mit den eigenen Ergebnissen zum Vergleich dienen.

Essentieller Hypertonus

Wie aus Tabelle I hervorgeht, waren bei 6 Personen mit einem essentiellen Hypertonus nur einmal ein schwach erhöhter Titer festzustellen. Bei 4 Fällen war eine vorangegangene Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken anamnestisch gesichert. Bei den Patienten, nach deren Angaben keine Infektionen mit Streptokokken durchgemacht wurden, erhielten wir auch mit 100 Einheiten bzw. 80 Einheiten sehr niedrige Antistreptolysin-O-Titer.

Akute Glomerulonephritis

Alle 12 Patienten mit akuter Glomerulonephritis machten β -hämolytisch bedingte Streptokokkeninfektionen durch, vor allem waren häufig Angina, Fieber und Mittelohrentzündung festzustellen.

Von den 12 Personen hatten 9 einen ständig meist stark erhöhten Titer. Nur in einem Fall schwankte der Titer im mäßig erhöhten bis normalen Bereich. In zwei Fällen wurde bei keiner Untersuchung ein erhöhter Titer gefunden.

Subakute Glomerulonephritis

Bei der subakuten Glomerulonephritis konnte bei 4 Patienten, bei denen insgesamt 6 Untersuchungen durchgeführt wurden, nur in einem Fall ein erhöhter Titer von 400 Einheiten festgestellt werden, der wahrscheinlich auf eine kurz vorher durchgemachte Angina zurückzuführen ist.

Chronische Glomerulonephritis

Bei 65 Patienten mit einer chronischen Glomerulonephritis wurde 90 mal der Antistreptolysin-O-Titer bestimmt. Bei 43 Patienten wurde kein erhöhter Titer gefunden, während in 20 Fällen der Titer meist schwach erhöht war, d. h. der Titer lag also nur eine bis zwei Verdünnungsstufen oberhalb der Norm. Nur in 2 Fällen schwankte die Titerhöhe teils im normalen, teils im mäßig erhöhten Bereich. Bei 45 dieser 65 Patienten war anamnestisch eine Infektionskrankheit mit β -hämolytischen Streptokokken gesichert; meist waren es Angina, Scharlach, Otitis media und häufige Erkältungen. Bei 20 Patienten waren keine Infektionskrankheiten β -hämolytischer Streptokokken feststellbar. Auffallend

ist, daß von diesen 20 Personen ohne vorhergehender nachweisbarer Infektion in einem Fall trotzdem ein hoher, also pathologischer Antistreptolysin-O-Titer festgestellt wurde und in 12 Fällen der Titer innerhalb der Norm schwankte. Nur in einem Fall wurde sowohl ein erhöhter als auch normaler Titer gefunden. Bei den restlichen 6 Fällen stellten wir einen mäßig erhöhten Titer fest.

Nephrotisches Syndrom

Bei 4 Patienten mit einem nephrotischen Syndrom waren in 2 Fällen erhöhte Titer und in 2 Fällen Normaltiter festgestellt worden. Bei einem Patienten mit höherem Titer war keine Infektionskrankheit β -hämolytischer Streptokokken, beim zweiten waren eine Angina, Scharlach und häufige Erkältungen festzustellen. Bei den 2 Patienten mit Normaltiter hatte einer eine Osteomyelitis gehabt.

Schwangerschaftstoxikose

Bei 4 Patientinnen mit Schwangerschaftstoxikose waren bei 2 Patientinnen erhöhte Titer festgestellt worden und bei 2 normale Titer. Bei einer Patientin, die einen Normaltiter hatte, war keine Infektionskrankheit durchgemacht worden, während bei den 3 anderen Anginen, Scharlach, Zahngranulome wohl für die hohen Antistreptolysin-O-Titer verantwortlich zu machen sind.

Akute Pyelonephritis

Bei 4 Patienten mit einer akuten Pyelonephritis konnten in 3 Fällen ein normaler und in 1 Fall ein pathologisch erhöhter Titer festgestellt werden, aber alle 4 Patienten hatten β -hämolytisch bedingte Streptokokkeninfektionen durchgemacht.

Chronische Pyelonephritis

Bei der chronischen Pyelonephritis wurde bei 21 Patienten der Antistreptolysin-O-Titer festgestellt. Bei 17 Patienten wurden nur normale Titer, bei 3 Personen meist mäßig erhöhte Titer festgestellt. Nur in einem Fall schwankte der Titer vom normalen bis mäßig erhöhten Bereich. Bei 9 Patienten waren anamnestisch keine durchgemachten Infektionskrankheiten festgestellt worden und nur 2 dieser Patienten hatten einen erhöhten Antistreptolysin-Titer. Die anderen 12 Patienten hatten alle eine Angina, Scharlach, Otitis media usw. durchgemacht, aber nur bei 2 Kranken war ein erhöhter Titer festgestellt worden.

Akute und chronische Niereninsuffizienz

Bei der chronischen Niereninsuffizienz unbekannter Ursache konnte bei 2 von 5 Patienten einmal ein stark und einmal ein mäßig erhöhter Antistreptolysin-Titer festgestellt werden. 3 dieser Fälle zeigten keine pathologischen Werte. Bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unbekannter Ursache erhielten wir einen teils erhöhten und teils normalen Titer. Alle 6 Patienten hatten schon eine Infektionskrankheit, die auf β -hämolytische Streptokokken zurückzuführen ist, durchgemacht.

Bei 8 Patienten mit Nierenerkrankungen im Sinne eines doppelten Nierenbeckenkelchsystems (ein Patient), einer Cystitis (4 Patienten) und einer Nephrolithiasis (3 Patienten) konnte bei insgesamt 11 Antistreptolysintiterbestimmungen niemals ein pathologisch erhöhter Titer festgestellt werden. Bei 3 Patienten mit einer Cystitis und einem anderen mit einem doppelten Nierenbeckenkelchsystem waren aus der Anamnese Anginen und Scharlach als Infektionskrankheiten β -hämolytischer Streptokokken zu entnehmen.

Eine Übersicht zwischen den Ergebnissen der Antistreptolysin-Reaktion der eigenen Untersuchungen und den Ergebnissen aus den Krankenblättern bei entzündlichen Nierenkrankheiten soll folgende Zusammenstellung bringen. Soweit bei der kleinen Zahl von Patienten eine Prozentangabe sinnvoll erscheint, versuchten wir das Verhältnis in Prozenten auszudrücken, doch sind nur diejenigen Fälle eingeordnet, bei denen die Titer eindeutig erhöht oder nicht erhöht waren.

	Eigene Ergebnisse				Ergebnisse aus den Krankenblättern			
Krankh.	Fälle	n. erh.	erh.	% erh.	Fälle	n. erh.	erh.	% erh.
Ak. Glom.	5	1	: 3	-	12	2	: 9	-
Chr. Glom.	16	9	: 5	31,25%	65	43	: 20	33,9%
Ak. Pyelon.	1		1	-	4	3	: 1	
Chr. Pyelon.	13	5	: 3	23,07%	21	17	: 3	14,28%

Abkürzungen:

Ak. Glom. = akute Glomerulonephritis, chr. Glom. = chronische Glomerulonephritis, ak. Pyelon. = akute Pyelonephritis, chr. Pyelon. = chronische Pyelonephritis, n. erh. = nicht erhöht, erh. = erhöht, % erh. = erhöht, Krankh. = Krankheiten

Von den 134 Patienten mit den verschiedensten Nierenerkrankungen, bei denen in der Klinik im Rahmen der serologischen Diagnostik eine Antistreptolysinbestimmung durchgeführt wurde, waren bei insgesamt 41 Patienten keine Infektionskrankheiten weder in der Kindheit noch später, die auf β -hämolytische Streptokokken zurückzuführen sind, anamnestisch festzustellen.

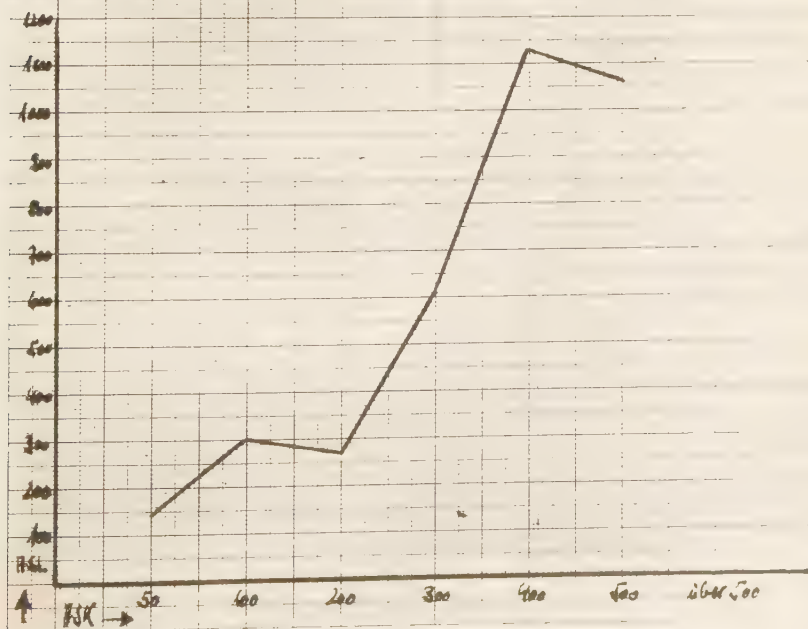
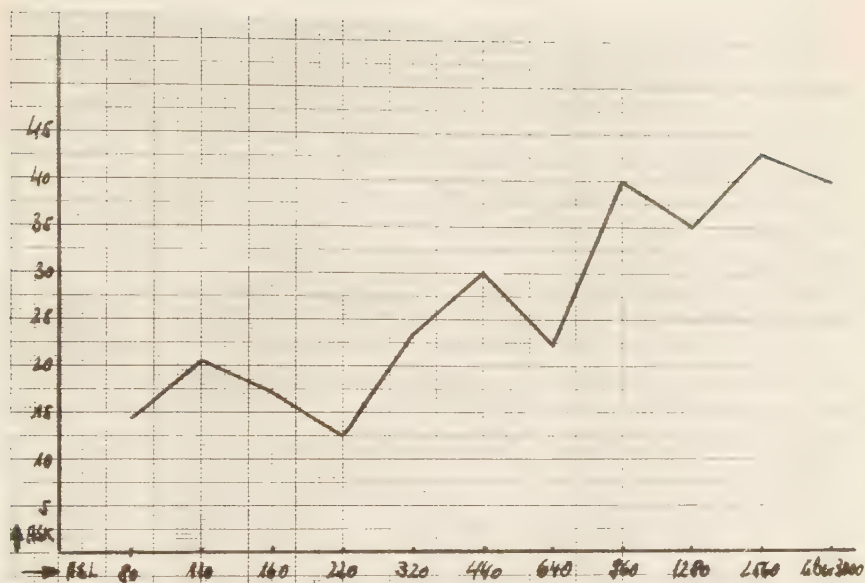
Die Art der vorhergehenden Infektionen bei den 93 Patienten und ihre prozentuale Häufigkeit zeigt folgende Zusammenstellung:

Angina	51,5 %
Scharlach	19,5 %
Otitis media	9,4 %
Fieberhafte Erkrankungen	7,0 %
Erkältungen	3,2 %
Abszesse der Haut	2,3 %
Grippe	2,3 %
Zahngranulome	2,3 %
Osteomyelitis	1,7 %
Sinusitis	0,8 %
	100 %
	=====

Da die Antistreptokinase in der Klinik nicht zur routinemäßigen serologischen Diagnostik herangezogen wurde, soll im folgenden nur an Hand der eigenen Ergebnisse versucht werden, ob sich die Antistreptolysin(-) Titer und Antistreptokinasetiter in einem bestimmten Verhältnis gegenüberstehen.

Die folgenden 2 Kurven sollen zeigen, welchen Durchschnitts-Antistreptokinasetiter wir für einen bestimmten Antistreptolysin-O-Titer erhalten haben und umgekehrt, welchen Durchschnittsantistreptolysintiter wir für einen bestimmten Antistreptokinasetiter erhalten haben.

Wie aus den beiden Kurven ersichtlich ist, steigt mit zunehmendem Antistreptolysin-O-Titer auch der Titer der Antistreptokinase. Zwar handelt es sich nicht, wie es im Idealfall wäre, um eine gleichmäßig ansteigende Gerade, doch die zunehmende Titerhöhe läßt sich deutlich erkennen. Ebenso läßt sich aus der zweiten Kurve ein deutliches Ansteigen des Antistreptolysin-O-Titers feststellen, je höher der Antistreptokinasewert war. Wir können somit auf Grund unserer Untersuchungen sagen, daß beide Titer gleichzeitig parallel ansteigen.



E. DISKUSSION

Für die Diskussion wurden die Fälle nicht berücksichtigt, bei denen der Titer teils im normalen und teils im pathologischen Bereich schwankte.

Bei der akuten Glomerulonephritis haben wir bei unseren 5 Patienten in 3 Fällen und in der Zusammenstellung aus den Krankenblättern von 12 Personen in 9 Fällen (75 %) deutlich erhöhte Antistreptolysin-Titer bekommen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit der Mehrzahl von Autoren überein, die durchweg bei der akuten Form der Nephritis im hohen Prozentsatz einen positiven Ausfall der Antistreptolysinreaktion festgestellt haben.

Amlie und Oeding haben von 21 akuten Nephritiden 18 mal beträchtlich erhöhte Titer gefunden, Sarre in 20 Fällen 19 mal, wenn eine eindeutige Vorerkrankung etwa im Sinne einer eitrigen Angina vorausgegangen war und Reißmann in 31 von 40 Fällen, also 72,5 % erhöhte Titer. Ebenso sind von Christ, Rantz und Mitarbeitern und anderen Forschern positive Ergebnisse in der Antistreptolysinreaktion gefunden worden, die zwischen 70 % und nahezu 100 % schwanken. Die starke Erhöhung des Titers bei der akuten Glomerulonephritis hebt die ätiologische Bedeutung der Mitwirkung eines akuten Infektes mit hämolysierenden Streptokokken deutlich hervor.

Insgesamt wurden bei 81 chronischen Glomerulonephritiden die Antistreptolysinuntersuchungen durchgeführt. Bei 31,25 % (eigene Untersuchungen) bzw. 33,9 % (Ergebnisse aus den Krankenblättern) stehen unsere Ergebnisse in guter Übereinstimmung zu den Angaben anderer Untersucher, die auch meist bei der chronischen Glomerulonephritis vorwiegend normale Titer fanden (4, 15, 34, 36), Christ findet von 20 Patienten 16 mal einen normalen Titer und je zwei mal einen mäßig und stark erhöhten Titer. Allerdings geben Amlie und Oeding aus ihren Untersuchungen sowohl für die akute als auch für die chronische Nephritis erhöhte Titer an und Reißman fand unter 27 Kranken im gleichen Prozentsatz von 50 % : 50 % normale und erhöhte Titer bei der Antistreptolysinbestimmung.

Von vielen Autoren wird übereinstimmend festgestellt, daß zwischen hohen Antistreptolysinwerten einerseits und dem Vorkommen von β -hämolytischen Streptokokken auf der anderen Seite enge Beziehungen bestehen.

Mit unseren Ergebnisse, soweit sie die chronische Form der Glomerulonephritis betreffen, können wir diese Behauptung nicht bekräftigen, da wir auch bei Patienten erhöhte Titer fanden, in deren Angaben keine Hinweise auf durchgemachte Streptokokkeninfektionen zu finden waren und umgekehrt; daß aber solche Infektionen auch unbemerkt auftreten können, muß hier gleichzeitig erwähnt werden. Inwieweit die klinische Bedeutung der Antistreptolysin-Reak-

tion für die Diagnostik streptokokkenbedingter oder infektionsabhängiger Prozesse auf Streptokokkenbasis durch das Vorkommen erhöhter Titer auch bei nicht streptokokkenbedingter Erkrankung eingeschränkt wird, kann hier nicht gesagt werden.

Nach unseren Ergebnissen kann ein erhöhter Antistreptolysintiter nicht unbedingt als ein Beweis für eine aktive Streptokokkeninfektion angesehen werden. Bei den Ergebnissen, die wir bei der Pyelonephritis erhielten, zeigt sich dies sehr deutlich. Allerdings ist hier eine gute Übereinstimmung zwischen hohen Antistreptolysin-Werten und dem Vorkommen von β -hämolytischen Streptokokken oder einer durchgemachten Streptokokkeninfektion festzustellen, die wir bei der Untersuchungsreihe der chronischen Glomerulonephritiden eben noch bezweifelte.

Unsere eigenen Antistreptolysin-Titerbestimmungen bei der chronischen Pyelonephritis zeigen, daß in 3 von 13 Fällen erhöhte Titer festzustellen waren (23,07 %), dagegen nur in 3 von 21 Fällen aus den Krankenblättern (14,28 %). In der Literatur konnten keine entsprechenden Angaben gefunden werden, mit denen unsere Ergebnisse hätten verglichen werden können. Die Antistreptokinase-Reaktion war ebenfalls nur in 23,07 % erhöht, d. h. von 13 Fällen nur bei 3 Personen. Wie schon auf anderer Stelle hingewiesen wurde, muß auch nach den Literaturangaben (Lagercrantz, Rutger) mit einer Fehlerbreite der Antistreptokinase-Reaktion bei wiederholten Prüfungen verschiedener Sera in kurzem Abstand von $\pm 20\%$ bis $\pm 30\%$ gerechnet werden. Eine weitere Fehlerquelle ergibt sich aus der Schwierigkeit in der Ablesung, d. h. bei der Beurteilung der Hämolysegrade, ebenso wie Ungenauigkeiten beim Pipettieren hierher gehören.

Ob die Schwangerschaftstoxikose als mutmaßliche allergische Nierenerkrankung angesehen werden kann, kann infolge der wenigen Fälle, die wir untersuchten, nicht gesagt werden. Auffallend ist aber doch ein relativ häufiges Vorkommen von erhöhten Titern vor allem in der Antistreptolysinreaktion.

Die Antistreptokinasereaktion läßt in Bezug auf ihre Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit innerhalb der serologischen Nierendiagnostik eine globale Beurteilung nicht zu. Zu den technischen und klinisch diagnostischen Problemen haben Christ und Köhler ausführlich Stellung genommen.

Nach unseren Ergebnissen ist nicht immer gleichzeitig mit einem hohen Antistreptokinase-Titer zu rechnen, wenn die Antistreptolysin-Reaktion hohe pathologische Werte brachte, aber eine signifikante Zunahme der Antistreptokinase wurde bei unseren Untersuchungen bei keiner Krankheit festgestellt, die nicht von β -hämolytischen Streptokokken verursacht wurde, bei

der nicht gleichzeitig auch ein erhöhter Antistreptolysin-Titer gefunden wurde, oder eine eindeutige Sensibilisierung durch toxische Ausschüttungen der Streptokokken gegeben war. So können wir sagen, daß die Antistreptokinaseproduktion im allgemeinen parallel zur Antistreptolysinproduktion verläuft, aber auch Ausnahmen davon zeigen kann. Mit dieser Feststellung stehen wir den Literaturangaben gegenüber nicht allein (4) (15).

Nach unserer Erfahrung, soweit ein Schluß bei der kleinen Zahl der Fälle erlaubt ist, scheint die Antistreptolysin-Reaktion etwas empfindlicher als der Antistreptokinasetest zu sein, was auch von Christ bestätigt wird. Da die Antistreptokinase-Reaktion relativ einfach und schnell durchführbar ist, ist sie zur Vervollständigung des serologischen Gesamtbefundes neben der Antistreptolysin-Reaktion gut geeignet und allein dadurch schon gerechtfertigt, da die Bildungsfähigkeit von Streptolysin und Streptokinase durch einzelne Streptokokkenstämme häufig nicht gleichsinnig ausgeprägt ist. Andererseits muß die Antikörperbildungsbereitschaft des infizierten Individuums gegen die einzelnen Bakterienfermente nicht in jedem Falle parallel gehen. Eine Kombination verschiedener Antikörperbestimmungsmethoden von unterschiedlicher Empfindlichkeit und Spezifität lassen eine erhöhte Ausbeute serologischer Befunde bei der Differenzialdiagnostik der Nierenkrankheiten zu und erhöhen den Aussagewert von zweifelhaften Einzelbefunden, die auch auf Fehler, die bei beiden Reaktionen mitlaufen können, zurückzuführen sind.

Da die Titerhöhe der Antistreptolysinreaktion von einer Anzahl von Faktoren abhängig ist und, wie schon erwähnt, vor allem die Art und Menge des von den Streptokokken produzierten Streptolysins und die Fähigkeit des betroffenen Individuums, Antikörper zu erzeugen eine große Rolle spielt (36), ist die Titerhöhe an sich nach der überwiegenden Mehrheit der Autoren vom Ausmaß der Grundkrankheit völlig unabhängig. Daß auch auf diesem Gebiet noch keine Klarheit besteht; wird schon dadurch gezeigt, daß von Amlie und Oeding (1) das Gegenteil behauptet wird. Wir hatten, wie schon erwähnt, zum Gesundheitszustand des Patienten keine Beziehung, konnten also unsere Antistreptolysin-O-Titer und Antistreptokinasetiter nicht mit der Schwere und dem Verlauf des Krankheitsbildes vergleichen und uns somit diesbezüglich kein eigenes Urteil erlauben.

Scheiffarth und Legler weisen auf die Tatsache hin, daß die gefundenen Werte, sowohl von β -hämolytischen Streptokokken bedingten Krankheiten, als auch bei anderen, die auf Streptokokken ätiologisch nicht zurückzuführen sind, zum Teil innerhalb weiter Grenzen liegen, die nochmal daran erinnern soll, daß einerseits die Antistreptolysin-Werte beim Gesunden großen Schwankungen unterliegen, andererseits für die Bewertung des Titerausfalles die wiederholte Untersuchung während eines Krankheitsprozesses entscheidend ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

a) Theoretischer Teil

Es wurde eine kurze Darstellung über die Einteilung der Streptokokken und über die von ihnen produzierten Toxine gebracht. Daneben wurde die Ätiopathogenese der Glomerulonephritis als Folge einer anaphylaktischen und einer Antigen-Antikörperreaktion erläutert. Die Wirkung der Streptokinase und das dadurch gestörte Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse wurde an Hand von mehreren Abbildungen gezeigt.

b) Methode

Es wurden die Methoden zur Bestimmung des Antistreptolysin-O-Titers und des Antistreptokinasetiters beschrieben. Für beide Reaktionen wurden Trockenpräparate der Behringwerke Marburg/Lahn verwendet.

c) Ergebnisse

Wir bestimmten die Antistreptolysin-O-Titer und die Antistreptokinasetiter bei einer Reihe von nierenkranken Patienten, wobei unser Interesse vor allem der akuten und der chronischen Form der Glomerulonephritis und Pyelonephritis galt. Aus den Krankenblättern der letzten 3-4 Jahre wurden auch die durchgeführten Antistreptolysin-Titer nierenkranker Patienten statistisch ausgewertet.

Bei der akuten Glomerulonephritis erhielten wir bei den eigenen Untersuchungen sowohl in der Antistreptolysin- als auch in der Antistreptokinase-Reaktion erhöhte Titer, desgleichen auch bei denen aus den Krankenblättern in der Antistreptolysin-Reaktion.

Bei der chronischen Glomerulonephritis bekamen wir bei der Antistreptolysin-Reaktion bei unseren eigenen Untersuchungen in 31,25 % und aus den Ergebnissen der Krankenblätter in 33,9 % erhöhte Titer; die Antistreptokinasereaktion zeigte von 23 Bestimmungen nur 3 mal erhöhte Werte.

Bei der akuten Form der Pyelonephritis scheint die Antistreptolysin-Reaktion leicht mit erhöhten Werten auszufallen; doch waren im ganzen nur 5 Fälle vorhanden. Eine Antistreptokinasebestimmung wurde hier nicht gemacht.

Die chronische Form der Pyelonephritis zeigte bei unseren Untersuchungen deutlich, daß in den Fällen, in denen streptokokkenbedingte Infektionen nachweisbar waren, auch erhöhte Antistreptolysintiter auftauchten.

Der Antistreptokinasetiter war in 30,77 % erhöht, der Antistreptolysintiter bei unseren eigenen Untersuchungen in 23,07 % aus den Ergebnissen der Krankenblätter in 14,28 %. Bei den übrigen von uns untersuchten Nierenerkrankungen fanden wir in beiden Reaktionen etwa im gleichen Prozentsatz erhöhte Titer, wie sie auch bei den Untersuchungen von Probanden gefunden werden. Vielleicht macht die Schwangerschaftstoxikose eine Ausnahme.

Im Allgemeinen läßt sich mit einem Ansteigen des Antistreptolysin-Titers auch ein paralleles Ansteigen des Antistreptokinase-Titers feststellen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Amlie R. and Oeding P.:
The Clinical Value Of The Antistreptolysin Reaction
Ref.: Zbl. Bakter. Bd. 147, 245 (1950)
2. Anderson H. C., Kunkel H. G., Mc Garty M.:
Quantitative Antistreptokinase Studies In Patients Infected
With Group A Hemolytic Streptococci: A Comparison With
Serum Antistreptolydin And Gamma Globulin Levels With
Special Reference To The Occurrence Of Rheumatic Fever.
J. Clin. Invest. 27, 425 (1948)
3. Bogaert R.: Die akuten Glomerulonephritiden.
Herausgeg. v. d. Ciba
4. Büchner F.: Spezielle Pathologie
Verlag Urban Schwarzenberg München-Berlin 1955
5. Christ P.: Serologische Untersuchungen bei Streptokokkeninfektionen
Arbeiten aus dem P. Ehrlich-Institut, dem G. Speyer-Haus
und dem F. Blum-Institut zu Frankfurt A. M. 51
Verlag Gustav Fischer Stuttgart 1954
6. Egghart F. und Wiedermann G.:
Zur diagnostischen Bedeutung der Antistreptolysinreaktion
Wien. Zschr. innere Med. 40, 70 (1959)
7. Galts Galt: Die Bedeutung der Antistreptolysinreaktion für die Innere
Medizin
Zschr. f. d. ges. inn. Med. 10, 689 (1955)
8. Gotsch K.: Klinische Diagnostik des rheumatischen Gewebsschadens.
Wien. Klin. Wschr. 66, 73 (1954)
9. Griffith F.: The Serological Classification of Streptococcus Pyogenes
J. Hyg. 34, 542 (1953)
10. Gross R., Hartl W., Kloss G., Rahn B.:
Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptokinase
Dtsch. med. Wschr. 85, 2129 (1960)
11. Grumbach A.:
Bakteriendifferenzierung
Schweiz. med. Wschr. 65, 303 (1935)

12. Hamperl H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
24./25. Auflage
13. Hansen K.: Allergie
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1957, 3. Auflage
14. Hartl W.: Die Antistreptokinasereaktion im Rahmen der Serodiagnostik rheumatischer Erkrankungen
Zschr. f. Rheumaforsch. 21, 152 (1962)
15. Hegglin: Differenzialdiagnose innerer Krankheiten
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1963, 9. Auflage
16. Heimburger: Neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinagar-Elektrophorese Behringwerke-Mitteilungen, Heft 41 Thrombolyse
Universitäts- u. Verlagsbuchhandlung Marburg/L. 1962
17. Henning N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
Urban Schwarzenberg München-Berlin 1960 2. Auflage
18. Koch R.: Zur Untersuchung von pathogenen Organismen
Gesammelte Werke 1 112
Georg Thieme Verlag Leipzig (1912)
19. Köhler W.: Der Antistreptolysin-Normaltiter in NO-Deutschland. Untersuchungen an 600 Personen.
Zschr. f. Immunforsch. 116, 145 (1958)
20. Kolle W. und Hentsch H.:
Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten.
Urban Schwarzenberg München-Berlin (1952) 11. Aufl.
21. Lagercrantz Rutger:
Hemolytiska streptokocker och antistreptolysiner hos friska.
Ref.: Zbl. Bakter. 147, 390 (1950)
22. Lancefield R.:
A Serological Differentiation Of Human And Other Groups Of Hemolytic Streptococci
J. exp. Med. 57, 571 (1933)
23. Lang W.: Bakterizidie, Komplementfaktoren und Properdin-System
Münch. med. Wschr. 101, 8 (1959)

24. Legler F.: Erfahrungen mit der Antistreptolysinreaktion
Zschr. f. Immunforsch. 112, 99 (1955)
25. Mai K.: Untersuchungen zur Standardisierung der Antistreptolysin-
reaktion
Zbl. Bakter. 184, 366 (1962)
26. Masugi M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere
und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. Hepatotoxin.
Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulone-
phritis und der eklamptischen Lebererkrankung.
Beitrag path. Anat. u. zur allg. Path. 91, 82
Verlag Gustav Fischer Jena 1933
27. Oker-Blom, Nils:
Experiences on the antistreptolysin reaction
Ref.: Zbl. Bakter. 147, 245 (1950)
28. Rajka E.: Allergie und allergische Erkrankungen 1 und 2
Akademiai Kiado Budapest 1959
29. Rantz L., J. Di Caprio and Randall F.:
Antistreptolysino and Antihyaluronidase Titers
In Health And In Various Diseases
Am. J. Med. Sci. 224, 194 (1952)
30. Rantz L. A., Randall E. A.:
Modifikation of the technik for determination of the Anti-
streptolysintiter
Proc. Soc. exp. biol. Med. 59, 22 (1945)
31. Reismann G.:
Serologische Untersuchungen zum rheumatischen Geschehen
und ihre Bedeutung für die Klinik
Zschr. f. d. ges. inn. Med. 15, 609 (1960)
32. Sarre H.: Nierenkrankheiten
Verlag Georg Thieme Stuttgart 1959
33. Schmitt H.:
Fortschritte der Serologie
Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1955 2. Auflage
34. Schmitt H.:
Grundlagen der spezifischen Therapie
Bruno Schultz Verlag Berlin-Grünwald 1940

35. Scheiffarth F. und G. Berg:
Die klinische Bedeutung der Antistreptolysinreaktion
Dtsch. med. Wschr. 82, 2 1690-92 (1957)
36. Scheiffarth F. und Berg G.:
Das Verhalten der Antistreptolysinreaktion und der Serum-
eiweißkörper unter Cortison
Zschr. exp. Med. 120, 568 (1953)
37. Scheiffarth F., Berg G., Legler F., Petersmann G.:
Untersuchungen über die Bedeutung der Serumlipide für die
Antistreptolysintiter
Klin. Wschr. 35, 412 (1957)
38. Scheiffarth F. und Legler F.:
Serologische und klinische Erfahrungen mit der Antistrepto-
lysinreaktion bei akuten und chronischen Gelenkrheumatis-
mus
Ärztl. Wschr. 6, 660 (1951)
39. Schøne R. und Steen E.:
Antistreptolysintiter Hos Friske
Ref.: Zbl. Bakter. 149, 309 (1952)
40. Schultze H.E., Schwick G., Vasters H.:
Nachweis von Antistreptolysin O mit stabilen Trockenantigen.
Untersuchungsergebnisse bei gesunden Personen.
Ärztl. Wschr. 14, 324 (1954)
41. Schwick G.: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen.
Laboratoriumsblätter f. d. med. Diagnostik 1/1961
42. Seifert H.: Serum-Antistreptolysintiter und geographische Breitenlage
Zschr. f. ges. inn. Med. 14, 1133 (1959)
43. Seifert H.: Unspezifische Antistreptolysintitererhöhungen nach experi-
mentellen Tuberkelbakterien- und Staphylokokken-Infek-
tionen.
Zschr. f. d. ges. inn. Med. 16, 625 (1961)
44. Seifert H.: Der Einfluß der Hämolyse auf die Antistreptolysin- und An-
tistaphylolysinwerte des menschlichen Serums
Kongresszentralbl. 226, 8 (1961)

45. Wiedermann G., Rheinhard F.:
Vergleichende serologische Untersuchungen bei Polyarthritiden
und Nierenerkrankungen
Wien. Zschr. f. inn. Med. 42, 21 (1961)
46. Wildführer G.:
Medizinische Mikrobiologie Immunologie und Epidemiologie, Teil I
VEB Georg Thieme, Leipzig 1959
47. Witte S.: Die biologische Bedeutung der Blutgerinnung beim Menschen
In K. Fr. Bauer "Med. Grundlagenforsch." Bd. 3, 521
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1960.

Für die Überlassung des Themas und der Beratung während der Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. Werner Lang zu besonderem Dank verpflichtet.

Frau Hoffmann und Frau Beck danke ich für ihre Unterstützung bei meinen Versuchen und für die freundschaftliche Hilfeleistung.

LEBENS LAUF

Am 6.1.1938 wurde ich als Sohn des Hauptschullehrers Wilhelm Broda + und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Bibro in Teschen (C. S. S. R.) als zweites von drei Kindern geboren. In Langendorf (Sudetenland) und in Teschen besuchte ich die ersten zwei Volksschulklassen. Nach der Ausweisung im Sommer 1946 kam ich meiner Volksschulpflicht in Burgheim, Kreis Neuburg/Donau nach. Die Oberrealschule absolvierte ich bis zur 6. Klasse in Neuburg/Donau und besuchte dann bis zum Abitur das Deutsche Gymnasium in Lauingen/Donau, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte. Im Herbst 1960 kam ich an die Universität in München, machte im Wintersemester 1962/63 die zahnärztliche Vorprüfung und habe am 31.1.1966 mein Studium mit dem Staatsexamen beschlossen.

